

86例胃神经内分泌肿瘤临床病理特点及预后分析

殷泽远, 余立权*

安徽医科大学第二临床医学院, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年12月7日; 录用日期: 2026年1月1日; 发布日期: 2026年1月12日

摘要

目的: 分析86例胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及生存预后, 进一步提高对此病的认识。方法: 回顾性分析安徽医科大学第二附属医院2015年1月~2023年9月收治的86例经病理学诊断为G-NENs的患者临床及随访资料, 使用Log-Rank检验进行单因素分析计算存活率; 采用Cox比例风险回归模型进行多因素分析筛选影响其预后的危险因素。结果: 86例G-NENs患者中, 男63例(73.3%), 女23例(26.7%), 临床表现均为消化道一般症状, 其中最常见的症状是腹痛腹胀29例(33.7%)。病理类型中G1级5例(5.8%), G2级3例(3.5%), G3级19例(22.1%), NEC 15例(17.4%), MINEN 44例(51.2%)。其中, 嗜铬粒蛋白A (CgA)阳性率68.6% (59/86), 突触素(Syn)阳性率97.7% (84/86), CD56阳性率为74.4% (64/86), 其中5例(5.8%)患者Ki-67指数 < 3%, 14例(16.3%)患者Ki-67指数在3%~20%之间, 67例(77.9%)患者Ki-67指数 > 20%。COX回归分析显示, 病理分级、Ki-67指数、远处转移是G-NENs患者预后不良的独立危险因素。结论: G-NENs的生存受到较多因素的影响, 治疗以手术为主。建议早期筛查并积极早期手术, 针对MINEN (占比51.2%)探索靶向/免疫联合治疗策略。以推进治疗方案的进一步发展。诊治过程中应加强对各因素的管理, 提高患者生存率与生存质量。

关键词

胃神经内分泌肿瘤, 临床病理特征, 预后

Clinicopathological Characteristics and Survival Prognosis of 86 Cases of Gastric Neuroendocrine Neoplasms

Zeyuan Yin, Liquan Yu*

The Second Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: December 7, 2025; accepted: January 1, 2026; published: January 12, 2026

*通讯作者。

文章引用: 殷泽远, 余立权. 86例胃神经内分泌肿瘤临床病理特点及预后分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 866-875.
DOI: 10.12677/acm.2026.161115

Abstract

Objective: To analyze the clinicopathological characteristics and survival prognosis of 86 cases of gastric neuroendocrine neoplasms (G-NENs) and further improve understanding of this disease. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on clinical and follow-up data of 86 patients diagnosed with G-NENs by histopathology at the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University between January 2015 and September 2023. The Log-Rank test was used for univariate analysis to calculate survival rates, and the Cox proportional hazards regression model was applied for multivariate analysis to identify risk factors affecting prognosis. **Results:** Among the 86 G-NENs patients, 63 were male (73.3%) and 23 were female (26.7%). Clinical manifestations were nonspecific gastrointestinal symptoms, with the most common being abdominal pain and bloating (29 cases, 33.7%). Pathological grading included G1 in 5 cases (5.8%), G2 in 3 cases (3.5%), G3 in 19 cases (22.1%), neuroendocrine carcinoma (NEC) in 15 cases (17.4%), and mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) in 44 cases (51.2%). Immunohistochemical analysis revealed positive rates of 68.6% (59/86) for chromogranin A (CgA), 97.7% (84/86) for synaptophysin (Syn), and 74.4% (64/86) for CD56. 5 patients (5.8%) had a Ki-67 index of <3%, 14 patients (16.3%) had a Ki-67 index between 3% and 20%, and 67 patients (77.9%) had a Ki-67 index of >20%. Cox regression analysis identified pathological grade, Ki-67 index and distant metastasis as independent risk factors for poor prognosis in G-NENs patients. **Conclusion:** The survival of G-NENs patients is influenced by multiple factors, with surgery remaining the primary treatment. Early screening and prompt surgical intervention are recommended, while exploring targeted or immunotherapy strategies for MiNEN (accounting for 51.2%) to advance treatment development. Management of these factors during diagnosis and treatment should be emphasized to improve patient survival and quality of life.

Keywords

Gastric Neuroendocrine Tumors, Clinicopathological Characteristics, Prognosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类起源于干细胞且具有神经内分泌标志物、能够产生生物活性胺和(或)多肽激素的肿瘤,胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine tumors, G-NENs)被认为绝大多数起源于肠嗜铬样细胞(enterochromaffin-like cell, ECL),并常与肠、胰腺神经内分泌肿瘤共同称为胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic NEN, GEP-NEN)。

胃肠胰神经内分泌肿瘤主要发生在消化道或胰腺,能产生胺类物质和肽类激素,如胰高血糖素、胰岛素、胃泌素或促肾上腺皮质激素等。NENs可发生在身体的多个器官,其中以肺以及胃肠胰NEN最为常见[1][2]。据研究[3][4]显示,胰腺和直肠是亚洲人群最常见的发病部位,而空肠、回肠和胰腺是欧美人群最常见的发病部位。近年来,胃神经内分泌肿瘤发病率呈现逐年上升趋势,神经内分泌肿瘤发病隐匿,临床表现常不典型且具有较高的恶性潜能,在发现时多数已有远处转移。世界卫生组织(WHO)2019年消化系统肿瘤分类标准(表1)基于肿瘤分化程度、核分裂象数和Ki-67增殖指数,将G-NENs分为神经内分泌瘤(NET G1, G2, G3)、神经内分泌癌(NEC)以及混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(MiNEN),为临床诊疗和预后评估提供了重要依据。

Table 1. Classification and grading standards for neuroendocrine neoplasms of the digestive system in the 2019 WHO edition [5]
表 1. 2019 版 WHO 消化系统神经内分泌肿瘤的分类和分级标准[5]

分类和分级	分化程度	分级	Ki-67 指数(%)	核分裂象数(个/mm ²)
NET				
NET G1	分化好	低	<3	<2
NET G2	分化好	中	3~20	2~20
NET G3	分化好	高	>20	>20
NEC				
小细胞型 NEC	分化差	高	>20	>20
大细胞型 NEC	分化差	高	>20	>20
MINEN	分化好或差	不定	不定	不定

注：NET：神经内分泌瘤，NEC：神经内分泌癌，MINEN：混合性神经内分泌 - 非神经内分泌肿瘤。

目前，国内关于 G-NENs 的研究多局限于小样本病例报道，或在更大范围的 GEP-NENs 研究中，专门针对 G-NENs 较大样本的临床病理特征系统性分析及其预后影响因素的研究相对较少。制约了临床实践中对 G-NENs 的精准诊断、风险分层和个体化治疗。本研究回顾性分析安徽医科大学第二附属医院收治的 86 例 G-NENs 患者的临床病理资料及随访数据，旨在更深探究 G-NENs 的临床病理特征，识别影响预后的关键因素，为优化临床诊疗策略和提高患者生存时间提供更多针对性依据。

2. 资料与方法

2.1. 病例来源

回顾性分析安徽医科大学第二附属医院 2015 年 1 月~2023 年 9 月收治的 86 例病理确诊为 G-NENs 的患者临床及随访资料。

2.2. 诊断标准

参照中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022 年版)以及 WHO 对于消化系统 NEN 的分类和分级标准(2019 版)对 86 例 G-NENs 进行病理复核，明确为原发性胃神经内分泌肿瘤并确定 WHO 分级。

2.3. 随访情况

截止至随访截止时间或患者死亡，通过电话、来院复诊方式进行随访记录患者生存状态、病情变化及术后治疗方式，排除病理资料不完整及失访患者后共有 86 例患者纳入研究。

2.4. 研究方法

通过对 86 例 G-NENS 患者的性别、年龄、临床症状、肿瘤位置、免疫组化结果、肿瘤大小、病理分期、化疗方式、远处转移及生存时间等进行数据记录，所有患者均采用门诊或电话方式随访，记录其生存状态及后续治疗，并对数据进行统计，末次随访时间为 2025 年 3 月。

2.5. 统计学方法

数据处理采用 SPSS27.0 统计软件, 单因素生存分析通过 Kaplan-Meier 法进行绘制生存曲线及计算累计生存率, 并用 Log-Rank 检验进行单因素分析。采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 人口统计学和临床病理特征

86 例 G-NENs 患者中, 男 63 例(73.3%), 女 23 例(26.7%), 男女比例为 2.7:1, 年龄为 36~86 岁, 平均年龄 66.6 岁。本组患者临床表现均为消化道一般症状, 无功能性激素分泌异常表现; 其中最常见的症状是腹痛腹胀 29 例(33.7%), 其次是进食哽咽 27 例(31.4%), 便血 15 例(17.4%), 食欲下降 8 例(9.3%), 腹泻 2 例(2.3%), 体检发现 2 例(2.3%)大便习惯改变 2 例(2.3%)恶心呕吐 1 例(1.2%)。

本研究统计 G-NENs 各部位发生情况中, 贲门、胃食管交界处 33 例(38.4%), 胃体 34 例(39.5%), 合计占(77.9%); 胃窦与幽门部 10 例(11.6%), 胃底部 7 例(8.1%), 全胃 2 例(2.3%), 提示 G-NENs 常发生于贲门及胃体部。

3.2. 肿瘤病理特征

86 例患者均进行手术或内镜下切除后送检, 病理证实为 NEN, 其中 70.9%(61/86)为溃疡浸润型肿块, 其次为隆起型肿瘤(17/86, 19.8%)。病理类型中 G1 级有 5 例(5.8%), G2 级有 3 例(3.5%), G3 级有 19 例(22.1%); NEC 有 15 例(17.4%), MINEN 有 44 例(51.2%)。免疫组织化学染色结果显示, 嗜铬粒蛋白 A (CgA)阳性率 68.6% (59/86), 突触素(Syn)阳性率 97.7% (84/86), CD56 阳性率为 74.4% (64/86)。Ki-67 在神经内分泌肿瘤增殖最高的区域进行计数, 其中 5 例(5.8%)患者 Ki-67 指数 $< 3\%$, 14 例(16.3%)患者 Ki-67 指数在 $3\% \sim 20\%$ 之间, 67 例(77.9%)患者 Ki-67 指数 $> 20\%$ 。其中 NEC 及 MINEN 病例呈现晚期临床分期, 术后病理提示 51 例患者肿瘤淋巴结转移阳性, 55 例(63.9%)患者术区神经侵犯, 67 例(77.9%)提示术区脉管侵犯, 12 例(12.9%)具有远处转移。

3.3. 治疗方法

86 例患者均接受外科手术或内镜下切除, 行根治性手术治疗 74 例(86.0%), 姑息性手术治疗 3 例(3.5%), 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD) 9 例(10.5%)。其中 3 例患者初诊后行术前新辅助治疗, 术后随访过程中, 术后化疗方案使用并不规范, 其中伊立替康 + 顺铂(IP)和依托泊苷 + 顺铂(EP)是进展性 G-NENs 最常用化疗方案。32 人未行后续药物治疗, 29 例使用了铂类为基础的化疗方案, 17 例联合使用了靶向治疗(贝伐珠单抗等), 3 例仅使用了免疫治疗(信迪利单抗等)。

3.4. 随访情况

86 例胃神经内分泌肿瘤均完成有效随访, 随访时间为 1~118 个月, 中位随访时间为 34.3 个月, 截至随访结束, 58 例患者死亡, 平均生存期为 46.7 个月, 中位生存期为 36.1 个月。其中, G1、G2 级患者均存活, G3 级 9 例患者死亡, NEC 中 11 例患者死亡, MINEN 中 36 位患者死亡。Kaplan-Meier 法评估 G-NENs 1 年、3 年累计生存率分别为 80.0%, 49.3%。患者死亡单因素分析显示(表 2), 性别、年龄、浸润深度、神经侵犯、淋巴结转移、Ki-67 指数、肿瘤大小、远处转移状况、病理分级与预后相关, 同时绘制生存曲线(图 1)。将有意义的指标纳入多因素 COX 回归分析, 结果显示(表 3), 病理分级、Ki-67 指数、远处转移是 G-NENs 患者预后不良的独立危险因素。

Table 2. Univariate survival analysis of factors affecting prognosis in 86 patients with G-NENs
表 2. 影响 86 例 G-NENs 患者预后的单因素生存分析

临床特征	例数	中位生存期/月	χ^2 值	P 值
性别			6.323	0.012
男	63	30.1		
女	23	84.0		
年龄(岁)			3.987	0.046
≤50	6	60.3		
>50	80	33.0		
原发部位			0.301	0.584
胃体、贲门及食管交界处	67	36.1		
其他	19	48.9		
临床类型			0.301	0.584
隆起型及浸润型	78	33.1		
其他	8	38.6		
浸润深度			10.825	0.001
T1~T2	19	38.1		
T3~T4	67	13.0		
神经侵犯			9.828	0.002
阳性	55	30.1		
阴性	31	60.2		
淋巴结转移			8.733	0.003
有	51	30.2		
无	35	60.21		
是否化疗			1.185	0.276
是	54	30.1		
否	32	48.9		
Syn 表达			0.199	0.656
阳性	84	36.1		
阴性	2	2.5		
CgA 表达			0.333	0.564
阳性	59	33.0		
阴性	27	38.0		

续表

CD56 表达			0.326	0.568
阳性	64	33.0		
阴性	22	38.2		
Ki-67 表达指数			13.499	0.001
<3%	5	58.2		
3%~20%	14	53.6		
>20%	67	26.2		
肿瘤大小			5.513	0.019
≤2 cm	11			
>2 cm	75	36.19		
是否远处转移			10.143	0.001
是	12	13.1		
否	74	38.2		
病理分级			30.709	<0.001
NET G1/G2	8	-		
G3	19	106.13		
NEC	15	30.12		
MINEN	44	19.27		

注：NET：神经内分泌瘤，NEC：神经内分泌癌，MINEN：混合性神经内分泌 - 非神经内分泌肿瘤。

Table 3. Multivariate survival analysis of factors affecting prognosis in 86 G-NENs patients

表 3. 影响 86 例 G-NENs 患者预后的多因素生存分析

临床特征	B	SE	Wald 值	V	P 值	Exp(B)	95%CI
性别	0.047	0.386	0.015	1	0.904	1.048	0.492~2.232
年龄	1.630	1.054	2.393	1	0.122	5.106	0.647~40.279
浸润深度	0.985	0.741	1.769	1	0.183	2.679	0.627~11.442
神经侵犯	0.391	0.413	0.898	1	0.343	1.479	0.658~3.321
病理分级	1.487	0.458	10.543	1	0.001	4.423	1.803~10.853
肿瘤大小	-0.757	0.792	0.914	1	0.339	0.469	0.099~2.215
远处转移	1.112	0.392	8.167	1	0.005	3.041	1.412~6.551
KI-67 指数	1.343	0.460	8.521	1	0.004	3.832	1.555~9.442
淋巴结转移	-0.039	0.024	2.589	1	0.108	0.962	0.917~1.009

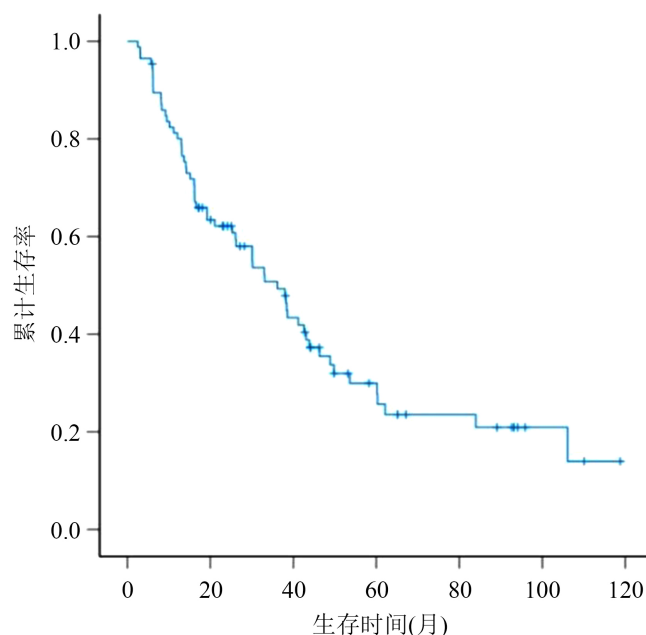


Figure 1. Overall survival curve of 86 patients with G-NENs

图 1. 86 例 G-NENs 患者总体生存曲线

4. 讨论

随着近年来内镜检查的普及和医学影像技术的发展, G-NENs 的检出率不断上升。与其他类型肿瘤相比, 胃肠胰 NENs (gastroenteropancreatic NENs, GEP-NENs) 的发病率攀升, 远超过其它恶性肿瘤。根据美国监测流行病学和最终结果数据库审查显示, 在过去 40 年中, NETs 的发病率增加了 6 倍。胃肠源性 NETs 已成为仅次于结直肠癌的第二大常见消化道肿瘤(6.98/10 万人年), 达到了 6.98/10 万人年, 其中胃肠胰神经内分泌癌的发病率为 0.4/10 万[6] [7]。国内研究报道胃是 GEP-NENs 最常见部位[8], 本研究亦发现 G-NENs 好发于贲门、胃食管交界处及胃体部(合计 77.9%), 与当前流行病学特征相符。

当前 G-NENs 的主要治疗方式包括内镜治疗、外科手术治疗和药物治疗。临床研究表明, 内镜技术在治疗黏膜和黏膜下层、没有淋巴结转移及远处转移的低级别胃肠疾病时预后良好[9], 因此, 低级别 NEN 如肿瘤 < 1 cm, 未侵及固有肌层, 病理为 NETG1 的患者, 内镜治疗可作为首选的治疗方法。内镜治疗方式包括 EMR、及 ESD、EFR 等, 临床上针对低级别神经内分泌肿瘤更常使用 ESD 技术进行肿瘤整块切除。在本研究中, NEN 胃癌患者接受内镜治疗的情况较少且切缘均为阴性, 因此我们无法进一步探究 G-NENs 内镜治疗效果。在临床中, 通过胃镜检查可以明确肿瘤的浸润程度、原发病灶和浸润范围, 为治疗方案的选择提供可靠依据。

对于无法内镜根治的低级别 NEN 或高级别肿瘤(如侵及固有肌层及以上或伴淋巴结转移的 NET G3/NEC), 推荐根治性手术 + 淋巴结清扫(范围参照胃腺癌标准) [10]。目前研究显示 NETG3 和 NEC 是两种类型的肿瘤, 其发生、进展机制不同[11]。根治性外科手术后复发风险较高者及术后病理常提示肿瘤分级较高、分期较晚的患者, 推荐进行术后辅助治疗。NEC 患者对以铂类为基础化疗的敏感度较高, 而 NETG3 患者对此类方案反应较差, 因此 NETG3 通常推荐采用生长抑素类似物(如奥曲肽或兰瑞肽)进行治疗。当切除标本的解剖病理学部分显示 NETG3 含有轻微分化的 NEC 时, 也可使用基于铂的辅助化疗, 如顺铂和依托泊苷(类似于小细胞肺癌)。临床研究数据显示, NEC 显示出更高的恶性潜能、更差的预后和更短的存活时间[12]。

药物治疗方面, 2022 年版《中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南》中推荐以铂类为主的联合化疗方案作为一线化疗方案[13]。本研究中患者术后主要接受顺铂 + 依托泊苷(或伊立替康)及奥沙利铂 + 替吉奥(或卡培他滨)等方案。然而, 本研究化疗未显示显著生存获益($P = 0.276$), 这可能与以下两方面有关: 第一, 本研究中部分患者术后化疗方案使用并不规范、全程, 存在一定的局限性。第二, 研究采用单中心回顾性分析, 样本量较小导致了数据偏倚。因此暂无法得出化疗是否有效的确切结论。

在预后方面, 本研究中高级别 NEN 预后远差于低级别 NEN。其中大多数 MiNENs 具有腺癌的外分泌成分和 NEC 的神经内分泌成分, 现有分子遗传学研究表明, 神经内分泌和非神经内分泌成分, 提示二者可能源于同一克隆[14]。诊断 MiNENs 的关键是通过组织病理学分析和免疫组织化学(IHC)技术在手术标本中检测三种病理性神经内分泌标志物(突触素、嗜铬粒蛋白 A 和 CD56)中的至少两种。

根治性手术是确诊 MiNENs 后的主要治疗方法。对于病理提示为低分化或快速进展的晚期肿瘤, 可考虑术前新辅助化疗。同时, 本实验 G-NEC/MiNEN 表现出更严峻的预后, 在诊断时, 其远处转移主要影响周围脏器和淋巴结。有研究表明[15] [16], 含有 NEC 成分的胃肿瘤, 无论其成分比例如何, 总生存率都低于胃腺癌, 表明其恶性程度高于胃腺癌。本项研究中, MINEN 占比高(51.2%), 可能与地域性差异有关。

目前嗜铬粒蛋白 A (CgA)和突触素(Syn)是常用于 GEP-NENs 诊断的最主要生物标志物, 其他神经内分泌标志物有 CD56、Ki-67 指数和神经元特异性烯醇化酶及 5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)等。有研究显示[17], GEP-NENs 的 CgA 阳性率 70.6%, Syn 阳性率 94.1%, 本研究中 CgA 阳性率 68.6%, Syn 阳性率 97.7%, 与文献报道基本相符。单因素分析显示 CgA、CD56 和 Syn 表达与预后生存无关, 提示 G-NENs 患者预后不受神经内分泌标志物 CgA、CD56 和 Syn 表达的影响。此外, 国内研究发现在高级别的胃肠道神经内分泌肿瘤中 COX-2 高表达[18]; 以及 MMP-2、MMP-9 蛋白在高分化、低分化及远处转移 G-NENs 患者中的患者血清中阳性表达率高[19]; INSM1 对神经内分泌肿瘤诊断具有较高的特异性和敏感性, 或可成为有效的生物标志物用于临床诊断, 以提高神经内分泌肿瘤早期诊断的准确性[20]; 此外, 国外研究显示程序性死亡配体(PD-L1)与高级别 G-NENs 分级和淋巴结转移相关, 有待进一步研究是否具有肿瘤标志物或治疗靶点可能[21] [22]。这些新发现的生物标志物可能对未来神经内分泌肿瘤的诊断和治疗提供新的指导。

5. 结论

综上所述, G-NENs 是一类特殊起源的肿瘤, 本研究中 G-NENs 倾向于在老年男性患者中出现, 且低级别神经内分泌肿瘤通常表现出良好的预后。性别、年龄、浸润深度、神经侵犯、淋巴结转移、Ki-67 指数、肿瘤大小、远处转移状况、病理分级与预后相关, 病理分级、Ki-67 指数、远处转移是 G-NENs 患者预后不良的独立危险因素。

以上研究进展有助于我们进一步加深对胃神经内分泌肿瘤的理解, 并对治疗策略和预后评估有潜在的影响, 但本研究为单中心回顾性研究, 数据量少, 存在一定的局限性, 选择偏移可能性大; 同时内镜治疗样本量小也限制了对该治疗的结论外推。未来进行开展多中心、前瞻性的的大规模的前瞻性多中心研究以进一步阐明 G-NENs 的病理特征及预后是十分必要的。本研究中所有的患者都接受了手术或内镜治疗, 没有背景相似的未手术对照组进行进一步研究。高级别胃神经内分泌肿瘤的手术治愈率较低, 预后差, 构建多中心临床数据库有助于避免 G-NENs 的漏诊和数据缺失, 同时需要多学科的肿瘤学管理, 有待进一步探索这些肿瘤的分子基础和细胞因子参与, 建议早期筛查(尤其贲门/胃体部病变)并积极早期手术, 针对 MiNEN(占比 51.2%)探索靶向/免疫联合治疗策略。以推进治疗方案的进一步发展。

参考文献

- [1] Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., Zhao, B., Zhou, S., Xu, Y., *et al.* (2017) Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*, **3**, 1335-1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
- [2] Fang, C., Wang, W., Zhang, Y., Feng, X., Sun, J., Zeng, Y., *et al.* (2017) Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multicenter Study in South China. *Chinese Journal of Cancer*, **36**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0218-3>
- [3] 弋东敏, 肖伟, 周胜理, 等. 266 例胃肠胰神经内分泌肿瘤临床特征及预后分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(4): 439-444.
- [4] 郭林杰, 唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析[J]. 胃肠病学, 2012, 17(5): 276-278.
- [5] Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., *et al.* (2019) The 2019 WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *Histopathology*, **76**, 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [6] Yao, J.C., Hassan, M., Phan, A., Dagohoy, C., Leary, C., Mares, J.E., *et al.* (2008) One Hundred Years after "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3063-3072. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.4377>
- [7] Fan, J., Zhang, Y., Shi, S., Chen, Y., Yuan, X., Jiang, L., *et al.* (2017) A Nation-Wide Retrospective Epidemiological Study of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms in China. *Oncotarget*, **8**, 71699-71708. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17599>
- [8] 杨晓冉, 杨欢, 闫慧姣, 等. 2001-2010 年中国胃肠胰神经内分泌癌临床流行病学研究[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(1): 74-80.
- [9] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2025 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(1): 85-142.
- [10] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1305-1329.
- [11] Sun, L., Zhang, J., Wang, C., Zhao, S., Shao, B., Guo, Y., *et al.* (2020) Chromosomal and Molecular Pathway Alterations in the Neuroendocrine Carcinoma and Adenocarcinoma Components of Gastric Mixed Neuroendocrine-Nonneuroendocrine Neoplasm. *Modern Pathology*, **33**, 2602-2613. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0579-z>
- [12] Gosain, R., Ball, S., Rana, N., Groman, A., Gage-Bouchard, E., Dasari, A., *et al.* (2019) Geographic and Demographic Features of Neuroendocrine Tumors in the United States of America: A Population-Based Study. *Cancer*, **126**, 792-799. <https://doi.org/10.1002/cncr.32607>
- [13] 计蓓, 苏薇, 虞必光, 等. 《中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2025 年版)》更新精要: 消化内镜诊疗解析 [J]. 诊断学理论与实践, 2025, 24(4): 401-406.
- [14] 张凯健, 王聪. 混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(12): 1506-1508+1513.
- [15] Yin, F., Wu, Z. and Lai, J. (2022) New Insights in Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 1751-1767. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i17.1751>
- [16] Chen, J., Wang, A., Ji, K., Bu, Z. and Ji, J. (2020) Comparison of Overall Survival of Gastric Neoplasms Containing Neuroendocrine Carcinoma Components with Gastric Adenocarcinoma: A Propensity Score Matching Study. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 777. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07281-7>
- [17] Roberto, G.A., Rodrigues, C.M.B., Peixoto, R.D. and Younes, R.N. (2020) Gastric Neuroendocrine Tumor: A Practical Literature Review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 850-856. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.850>
- [18] 余松, 侯能易, 严力, 等. 环氧化酶 2 和金属基质蛋白酶 9 在胃肠神经内分泌肿瘤中的表达及与临床病理特征的关系[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(2): 9-14.
- [19] 王长娟, 孟宪梅, 江振宇, 等. MMP-2、MMP-9 及 CD133 对胃肠神经内分泌肿瘤患者临床预后的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(7): 742-746.
- [20] 郭小凡, 曹春莉. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断及预后生物标志物的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2024, 29(11): 1272-1276.
- [21] da Silva, A., Bowden, M., Zhang, S., Masugi, Y., Thorner, A.R., Herbert, Z.T., *et al.* (2018) Characterization of the Neuroendocrine Tumor Immune Microenvironment. *Pancreas*, **47**, 1123-1129. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001150>

-
- [22] Cavalcanti, E., Armentano, R., Valentini, A.M., Chieppa, M. and Caruso, M.L. (2017) Role of PD-L1 Expression as a Biomarker for GEP Neuroendocrine Neoplasm Grading. *Cell Death & Disease*, **8**, e3004.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2017.401>